

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-97697

(43) 公開日 平成5年(1993)4月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/02	A C K	8314-4C		
	A B J	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平3-282091	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成3年(1991)10月2日	(72) 発明者	今泉 一生 神奈川県横浜市磯子区洋光台4-39
		(74) 代理人	弁理士 小島 隆司

(54) 【発明の名称】 歯槽骨再生剤

(57) 【要約】

【構成】 アクチノマイシンD又はサイクロスポリンAを歯槽骨再生剤の有効成分とする。

【効果】 本発明の歯槽骨再生剤は、歯周病等で吸収喪失した歯槽骨の形成に良好な効果を与える。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アクチノマイシンDおよびサイクロスポリンAから選ばれる1種以上を有効成分として含有する歯槽骨再生剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、歯周病等で吸収喪失した歯槽骨の再生剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 歯周病は、歯周病原性細菌の形成するプラークが原因となり、歯周組織である歯肉、歯根膜に炎症を惹起し、やがては歯槽骨の吸収につながり、歯が脱落する疾患である。

【0003】 従来、吸収した歯槽骨の治療には、歯槽骨の代わりにハイドロキシアパタイト等を炎症のある歯肉内に外科的に包埋し、物理的に歯槽骨の代用とする治療法が一般的である。しかし、この方法は歯周病患者の苦痛を伴い、より簡便な治療法が望まれる。

【0004】

【課題を解決するための手段及び作用】 本発明者は、上記要望に応えるべく吸収した歯槽骨の治療に有効な歯槽骨再生剤につき鋭意研究を重ねた結果、アクチノマイシンD及びサイクロスポリンAが、歯槽骨の再生に有効に作用することを知見した。

【0005】 即ち、アクチノマイシンDは従来より抗癌剤として注射又は経口投与されることが知られており、またサイクロスポリンAは免疫抑制剤として注射又は経口投与されることが知られているが、本発明者は、これらの用途とは異なり、歯槽骨吸収の主原因である歯周病原性細菌の内毒素が存在するような、即ち、歯槽骨吸収が促進される可能性のある状態において、アクチノマイシンD及びサイクロスポリンAが骨形成に強い効果があることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

【0006】 従って、本発明は、アクチノマイシンD及びサイクロスポリンAから選ばれる1種以上を有効成分として含有する歯槽骨再生剤を提供する。

【0007】 以下、本発明につき更に詳述すると、本発明の歯槽骨再生剤は、上述したようにアクチノマイシンD又はサイクロスポリンAを有効成分とするもので、これら有効成分に口腔用製剤として常用されている賦型剤または補助剤を添加し、適当な剤型、例えば歯周ポケット挿入剤、口腔用ゲル製剤、口腔粘膜付着性軟膏、歯肉付着性テープ製剤、口腔用パスタ剤等の剤型に調製し、適用することができる。

【0008】 この場合、アクチノマイシンD又はサイクロスポリンAの歯槽骨再生剤中への配合量は、0.0001~5%（重量%、以下同様）、特に0.05~1%とすることが好適であり、その投与量は患部への投与回数として1日当たり1回~数回とすることができる。

【0009】 なお、本発明の歯槽骨再生剤において、前

2

記賦型剤又は補助剤として好適に使用されるものは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース、低級アルキルエーテル化合物、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等のビニル化合物、プルラン、デンプン等の多糖類およびその誘導体、ポリアクリルアミド、ポリオキシエチレンオキサイド、高分子ポリエチレングリコール等のポリオキシアルキレン類、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の塩類、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸トリエタノールアミン等の塩類、トラガントガム、メタアクリル酸、スチレンあるいはビニル形エーテルモノマー等の共重合コポリマーおよびその塩類、ゼラチン等のポリペプチド、グアーガム、アラビアガム、キチン、キトサン、シェラック、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、エチルセルロース等の水不溶性高分子、オイドラギッドE、L、S等のpH感応性高分子、セタノール等の高級アルコール、HLB1~8の親油性界面活性剤等の界面活性剤、酸化チタン等の無機粉体、流動パラフィン、白色ワセリン、コラーゲン、およびアテロコラーゲンなどが好適に使用される。

【0010】 これらの物質は、単独又は2種以上を組み合わせ使用でき、その種類は剤型に応じて適宜選定すればよい。

【0011】

【発明の効果】 本発明の歯槽骨再生剤は、歯周病等で吸収喪失した歯槽骨の形成に良好な効果を有する。

【0012】

【実施例】 以下、実験例と実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0013】 【実験例】 BALB/cマウスの新生仔（5~7日齢）の頭蓋骨を摘出し、これを2分割し、それぞれ2ml中の α -MEM培地中で24時間CO₂インキュベータ内において前培養した。その後、分割した一方の頭蓋骨にはアクチノバチルス・アクチノミセテムコミタンス（*Actinobacillus actinomycetemcomitans*）Y4から分離調整した内毒素（LPS, 1 μ g/ml）を加え、他方の頭蓋骨には同量の内毒素と被験薬剤（アクチノマイシンD又はサイクロスポリンA）を所定の濃度となるように添加し、48時間CO₂インキュベータ内で培養し、各培地中に遊離してきたCa⁺⁺をコーニング940で測定した。

【0014】 表1にA. a. 菌LPS存在下でアクチノマイシンD及びサイクロスポリンAを作用させた時のマウス頭蓋骨へのCaの取り込み量の結果を示す。

【0015】

【表1】

薬 剤 名	薬剤濃度	頭蓋骨数	培地から頭蓋骨に取り込まれたCa量 ($\mu\text{g}/\text{頭蓋骨}$)
コントロールa	0	8	6.6 ± 3.6
コントロールb	0	8	-10.3 ± 6.8
アクチノマイシンD	10^{-5}M	6	14.9 ± 1.5
	10^{-6}M	6	12.0 ± 6.3
	10^{-7}M	6	10.0 ± 1.3
サイクロスポリンA	10^{-4}M	6	14.6 ± 2.6
	10^{-5}M	6	-2.5 ± 1.3

a : A. a. 菌のLPS無添加培地

b : A. a. 菌のLPS添加培地

なお、Ca量において、- (マイナス) 符号はマウス頭蓋骨から培地中へ遊離したCa量を示す。

【0016】表1の結果より、マウス頭蓋骨にA. a. 菌LPSを無添加の場合(コントロールa)は培地中へのCaの遊離はなく、むしろ約 $7\mu\text{g}$ 程度のCaが頭蓋骨に取り込まれた。一方、A. a. 菌LPS処理群(コントロールb)では約 $10\mu\text{g}$ 程度のCaの培地中への遊離が認められる。

【0017】これに対し、アクチノマイシンD群($10^{-7} \sim 10^{-5}\text{M}$)ではLPS存在下にもかかわらず頭蓋骨へ最大約 $15\mu\text{g}$ のCaが容量依存的に取り込まれた。また、サイクロスポリンAも 10^{-4}M でCaの頭蓋骨への取り込みが有意に促進され、アクチノマイシンD及びサイクロスポリンAが歯槽骨再生の有効成分として効果があることが認められた。

【0018】次に、本発明の歯槽骨再生剤の実施例を示す。

サイクロスポリンA	1	%
クロルヘキシジン	0.1	
ポリビニルアルコール	45	
カルボキシメチルセルロース	20	
メチルセルロース	20	
水	残	
計	100	%

【0022】【実施例4】歯周ポケット挿入剤

【0019】【実施例1】歯周ポケット挿入剤

アクチノマイシンD	1	%
ポリビニルピロリドン	65	
ポリアクリル酸ナトリウム	20	
ポリエチレングリコール400	10	
水	残	
計	100	%

【0020】【実施例2】歯周ポケット挿入剤

アクチノマイシンD	1	%
ジクロフェナク	1	
ポリビニルピロリドン	65	
カルボキシビニルポリマー	10	
ポリアクリル酸ナトリウム	10	
グリセリン	10	
水	残	
計	100	%

【0021】【実施例3】歯周ポケット挿入剤

5

6

サイクロスポリンA	1	%
塩化リゾチーム	0.5	
ポリビニルアルコール	50	
アルギン酸ナトリウム	15	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10	
コラーゲン	5	
プロピレングリコール	10	
水	残	
計	100	%

【0023】 [実施例5] 口腔用パスタ

10

アクチノマイシンD	1.0	%
セタノール	10.0	
スクワラン	20.0	
沈降性シリカ	5.0	
ポリオキシエチレン (40モル)	0.1	
硬化ヒマシ油		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2	
グリチルレチン酸	0.1	
サッカリンナトリウム	0.6	
オイゲノール	0.1	
香料	0.6	
水	残	
計	100	%

【0024】 [実験例6] トローチ

サイクロスポリンA	1	%
臭化ドミフェン	0.05	
アラビアゴム	20	
フルクトース	20	
グルコース	20	
マルトース	30	
水	残	

計

100%

【0025】 [実施例7] 口腔用マッサージクリーム

40

アクチノマイシンD	1	%
白色ワセリン	10	
ステアリルアルコール	10	
プロピレングリコール	4	
ポリエチレングリコール4000	25	
ポリエチレングリコール400	40	
エタノール	10	
計	100	%